

Der Einfluß
der gleichgeschlechtlichen Keimdrüsenhormone
auf die Blutbildung
der männlichen und weiblichen Ratte

von

WOLFGANG-BERND ERDMANN

Frankfurt am Main 1961

1962

Aus der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main

(Komm. Direktor: Prof.Dr.A.Schwenzer)

Der Einfluß der gleichgeschlechtlichen Keimdrüsenhormone
auf die Blutbildung der männlichen und weiblichen Ratte.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Wolfgang-Bernd Erdmann

aus Niedernhausen im Taunus

Frankfurt/M. 1961



Dekan: Prof. Dr. K. Herzberg
Referent: Prof. Dr. A. Schwenzer
Korreferent: Prof. Dr. W. Rotter
Mündliche Prüfung: 26.1.1962

I n h a l t

	Seite
<u>A. Einleitung.</u>	1
<u>B. Literaturübersicht.</u>	
I. Wirkung der männlichen Keimdrüsenhormone auf die Erythropoiese.	3
II. Wirkung der Östrogene auf die Erythropoiese.	4
<u>C. Eigene Untersuchungen.</u>	
I. Material und Methodik.	6
II. Ergebnisse.	
a.) Versuche mit Testosteronpropionat	7
b.) Versuche mit Östradiolbutyrylacetat	10
c.) Kontrollversuche mit Sesamöl	13
III. Diskussion.	15
IV. Tabellenanhang.	18
<u>D. Zusammenfassung.</u>	32
<u>Literaturverzeichnis.</u>	34

A. Einleitung

Die Erforschung der nervös-humoralen Regulationsvorgänge im Bereiche der roten Blutbildung hat in den letzten Jahren unsere Kenntnisse über dieses Teilgebiet der Blutphysiologie in wesentlichen Punkten erweitert. Wir wissen heute aufgrund dieser Untersuchungen, daß die Erythropoiese sowohl einer spezifischen als auch einer unspezifischen hormonalen Steuerung unterliegt.

Die spezifische Regulation wird durch das Erythropoietin bewirkt. Diese Substanz, über deren Existenz wir seit den Untersuchungen der Franzosen CARNOT und DEFLANDRE im Jahre 1906 unterrichtet sind, wirkt spezifisch und direkt auf die Erythroblasten des Knochenmarks ein und steigert deren Mitose-tätigkeit. Nach den übereinstimmenden Resultaten neuerer Untersuchungen wird der Wirkstoff mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Niere gebildet (DURAND u. SCIAINI 1960; KELLER 1960; NAETS 1960; PIHA und HYRSKE 1961; REMMELE 1961). Vom Orte seiner Bildung wird das Erythropoietin mit dem Blutstrom zu seinem Wirkort, dem Knochenmark, transportiert; elektrophoretisch ist es an die Gruppe der α - Globuline gebunden. Die chemische Struktur der Substanz ist noch nicht sicher bekannt, vermutlich handelt es sich jedoch um ein Glykoproteid (HODGSON, PERRETTA, YUDILEVICH u. ESKUCHE 1958; RAMBACH, COOPER u. ALT 1958/1959). In neuerer Zeit gaben GORDON (1959), BRITTINGER (1960) u. REMMELE (1961) zusammenfassende Übersichten unseres derzeitigen Wissens über das Erythropoietin.

Dieser spezifischen Steuerung der Erythropoiese kann eine unspezifische Regulation gegenübergestellt werden (REMMELE 1961). An dieser unspezifischen Steuerung sind eine Reihe von Hormonen beteiligt, die in den bekannten Drüsen mit innerer Sekretion gebildet werden und lediglich einen unspezifischen, als Nebenwirkung aufzufassenden Effekt auf die Erythropoiese ausüben. Zu diesen Hormonen zählen das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und das somatotrope Hormon (STH) des Hypophysenvorderlappens, die

Glucocorticoide der Nebennierenrinde, das Trijodthyronin der Schilddrüse und das Testosteron. Diese Hormone wirken teilweise direkt (STH, Testosteron, Glucocorticoide), teilweise indirekt (Trijodthyronin, ACTH) auf die Bildung der Erythrozyten ein. Die indirekte Wirkung der genannten Hormone auf die Erythropoiese erfolgt dadurch, daß entweder in einem anderen endokrinen Organ die Bildung eines anderen Hormones mit direkter Wirkung auf das Knochenmark stimuliert oder der Bedarf an Erythrozyten erhöht wird. Der erste Fall ist beim ACTH gegeben, daß die Glucocorticoidbildung in der Nebennierenrinde stimuliert. Den zweiten Fall beobachten wir beim Trijodthyronin, das die Oxydationen in den Körperzellen beschleunigt, damit den Sauerstoffverbrauch erhöht und einen gesteigerten Bedarf an Sauerstoff übertragenden Erythrozyten herbeiführt.

Die Untersuchungen über die hormonale Steuerung der Erythropoiese sind nicht nur geeignet, das Verständnis für die Physiologie der Blutbildung zu fördern, sondern haben darüberhinaus große praktische Bedeutung. Sie eröffnen die Möglichkeit, Hormone mit nachweislicher erythropoietischer Wirkung für die Behandlung therapieresistenter Anämieformen zu verwenden. Ganz besonders das Testosteron hat sich in neuester Zeit bei einer täglichen Dosierung von 2 mg/kg und darüber als für diesen Zweck besonders geeignetes wirkungsvolles Therapeutikum erwiesen (KENNEDY u. NATHANSON 1953; KENNEDY 1957; DIAMOND u. SHAHIDI 1959; SHAHIDI u. DIAMOND 1959; GARDNER u. PRINGLE 1961).

Während das Testosteron die Erythropoiese steigert, hat das Follikelhormon eine entgegengesetzte Wirkung auf die rote Blutbildung. Bei Follikelpersistenz werden gelegentlich schwere Anämien beobachtet, deren Ursache bereits SCHRÖDER im Jahre 1922 in einer knochenmarkschädigenden Wirkung des Follikelhormons erblickte. Inzwischen hat sich die erythropoiesehemmende Wirkung des Östradiols in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen bestätigt (z.B. ARNOLD, STEINGLASS u. Mitarb. 1941; VAN DYKE u. Mitarb. 1954; HOLTZ u. MARX 1936).

Die große praktische Bedeutung, die der Wirkung der Keimdrüsenhormone auf die Erythropoiese zukommt, hat uns dazu veranlaßt, die Veränderungen am Knochenmark und im peripheren Blutbild unter mehrwöchiger Keimdrüsenhormonbehandlung im Tierexperiment zu überprüfen, den Mechanismus der Keimdrüsenhormonwirkung auf die Erythropoiese näher zu untersuchen und dabei eine Reihe bisher umstrittener Einzelfragen aus diesem Problemkreis zu klären.

B. L i t e r a t u r ü b e r s i c h t

I. Wirkung der männlichen Keimdrüsenhormone auf die Erythropoiese.

1941 berichteten STEINGLASS u. Mitarb., daß die Erythrozytenzahl im peripheren Blut bei kastrierten männlichen Ratten von $7,4 \pm 0,3$ Mill. Erythrozyten/cmm auf $9,1 \pm 0,3$ Mill./cmm anstieg, wenn man den Tieren 4 Wochen lang täglich 1-2 mg Testosteronpropionat injizierte. Im Knochenmark dieser Tiere fand sich im Gegensatz zum hypoplastischen Knochenmark kastrierter unbehandelter Kontrolltiere eine Steigerung der Erythropoiese.

BOWMAN u. STAFFORD beobachteten bei Ratten, die 11 Monate zuvor kastriert worden waren, nach täglichen Injektionen von 0,25 bzw. 1,0 mg Testosteronpropionat oder Nortestosteroncyclopentylpropionat über einen Zeitraum von 4 1/2 Wochen eine Erhöhung der Erythrozytenzahlen und des Haemoglobingehaltes im peripheren Blut. Die erythropoietische Wirkung war bei beiden Präparaten in gleicher Weise ausgeprägt und von der Höhe der gegebenen Hormondosis unabhängig. VAN DYKE u. Mitarb. (1954) bestätigten die bisherigen Ergebnisse und ergänzten sie in einigen Punkten. Nach Kastration männlicher Ratten fanden sie eine Verminderung des Gesamterythrozytenvolumens um 10%. Ähnlich wie BOWMAN u. STAFFORD vermißten sie eine Relation zwischen Testosterondosis und Effekt auf die Erythropoiese. Auch bei Behandlung weiblicher

Ratten mit 2,5 mg Testosteron/die beobachteten sie eine Steigerung der Erythrozytenzahl, des Haemoglobingehaltes und des Haematokritwertes um 10%.

Der Effekt des Testosterons auf die Erythropoiese tritt erst ein, wenn die Testosterongaben mehrfach wiederholt werden. Nach einmaliger Gabe von Keimdrüsenhormon wird weder beim Menschen (ALBEAUX-FERNET u. LEFEBVRE 1939) noch beim Tier (MIRAND u. Mitarb. 1959) eine Zunahme der Erythrozytenzahl beobachtet.

Auch das synthetische Keimdrüsenhormonpräparat Methylandrostendiol, das in der Geschwulsttherapie Verwendung findet, stimuliert nach Untersuchungen von SCHERER u. Mitarb. (1954) die Erythropoiese. Der Effekt ist jedoch nicht so stark ausgeprägt wie dies bei Testosteronbehandlung der Fall ist.

II. Wirkung der Östrogene auf die Erythropoiese.

Das Follikelhormon senkt bei der normalen und kastrierten weiblichen Ratte sowie bei der männlichen Ratte die Erythrozytenzahl und das Gesamterythrozytenvolumen (STEINGLASS u. Mitarb. 1941; VAN DYKE u. Mitarb. 1954). Auch beim Hahn läßt sich die Erythropoiese mit Östradiol vermindern (TABER u. Mitarb. 1942). Das Östradiol beeinträchtigt nicht nur die Erythropoiese sondern hemmt auch die Bildung der übrigen Zellsysteme des Knochenmarkes, insbesondere die Bildung der Thrombozyten (ARNOLD, HOLTZ u. MARX 1936; ARNOLD, HAMPERL, HOLTZ, JUNKMANN u. MARX 1937; HAMPERL 1937; CASTRODALE, BIERBAUM, HELWIG u. MACBRIDE 1941; u.a.A.). Die Hemmung der Erythropoiese durch Östradiol wird nicht nur bei Säugetieren beobachtet, sondern wurde auch beim Hahn beschrieben (TABER u. Mitarb. 1942).

Diese tierexperimentellen Befunde stehen in Einklang mit der Beobachtung, daß auch beim Menschen nach hochdosierter Follikelhormonbehandlung eine Hemmung der Erythropoiese (BOKELMANN 1937)

bzw. der Thrombopoiese (COOPER u. BIGELOW 1960) beschrieben wurde.

Die synthetischen Östrogene hemmen die Erythropoiese in gleicher Weise wie das natürlich vorkommende Follikelhormon (ARNOLD u. HAMPERL 1939; ARNOLD 1939; DUKES u. GOLDWASSER 1960). Im Gegensatz zu Ratte und Hund zeigt der Rhesusaffe eine nur geringe Empfindlichkeit seiner Erythropoiese gegenüber Stilben (CRAFTS 1941; TYSLOWITZ u. HARTMAN 1941).

Der erythropoiesehemmende Effekt des weiblichen Keimdrüsenhormons geht auch daraus hervor, daß nach der Kastration weiblicher Tiere die Erythrozytenzahlen im peripheren Blut deutlich ansteigen (STEINGLASS u. Mitarb. 1941).

C. E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

In den eigenen Untersuchungen wurde der Einfluß einer mehrwöchigen Behandlung männlicher und weiblicher Ratten mit gleichgeschlechtlichem Keimdrüsenhormon auf das Knochenmark und das periphere Blutbild geprüft. Weiterhin wurde untersucht, ob die von früheren Autoren (VAN DYKE u. Mitarb. 1954; BOWMAN u. STAFFORD 1954) geäußerte Ansicht, daß zwischen der Hormondosis und der Wirkung auf die Erythropoiese eine Dosis-Wirkungs-Relation fehle, zu Recht bestünde und sich in eigenen Versuchen bestätigen ließe. Schließlich wurde der Einfluß der Keimdrüsenhormonbehandlung auf die Erythrozytengröße bestimmt, um festzustellen, ob unter der Wirkung der Keimdrüsenhormone Formveränderungen der Erythrozyten auftreten.

Die in den Versuchen angewandten Hormondosen wurden absichtlich sehr hoch gewählt, um die eigenen Untersuchungsergebnisse mit denjenigen früherer Autoren (Testosteron: STEINGLASS, GORDON u. CHARIPPER 1941; BOWMAN u. STAFFORD 1954; VAN DYKE u. Mitarb.

1954; u.a.A.; Östradiol: ARNOLD, HAMPERL, HOLTZ, JUNKMANN u. MARX 1937; BALO u. PURJESZ 1937; BOKELMANN 1937; STEINGLASS, GORDON u. CHARIPPER 1941; VAN DYKE u. Mitarb. 1954; u.a.A.) vergleichen zu können.

I. Material und Methodik:

Die Versuche wurden an 51 männlichen und 48 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten mit Körpergewichten zwischen 140 und 190 g (Weibchen) und 190-240 g (Männchen) ausgeführt. Männliche und weibliche Tiere wurden getrennt in geräumigen sauberen Käfigen gehalten und mit Brot, einem Körnergemisch (1/2 Hafer, 1/4 Mais, 1/4 Gerste), frischen Gemüseabfällen und Vollmilch ad libitum gefüttert.

Vor Beginn der täglichen Hormoninjektionen wurden das Körpergewicht, die Erythrozyten-, absolute Retikulozyten- und Leukozytenzahl sowie der Haemoglobingehalt und Haematokritwert des peripheren Blutes in 1-2 Leerwertbestimmungen festgestellt. Bei jedem Tier wurde außerdem ein Blutaussstrich angefertigt, nach PAPPENHEIM gefärbt und an ihm das weiße Differentialblutbild untersucht. Die Blutentnahme für diese Bestimmungen erfolgte durch Kupieren des vorher leicht erwärmten Schwanzes.

Die Hormoninjektionen begannen am Tage nach der einmaligen bzw. nach der zweiten Leerwertsbestimmung. Je 22 Männchen erhielten tgl. 2,5 mg bzw. 5 mg Testosteronpropionat ("Testosid" Boehringer, Mannheim), je 19 Weibchen täglich 20 RE bzw. 50 RE Östradiol-butyrylacetat ("Follikosid" Boehringer, Mannheim) injiziert. Den übrigen 7 männlichen und 10 weiblichen Ratten wurde täglich eine volumengleiche Menge des Sesamöls gespritzt, das zur Verdünnung des weiblichen Sexualhormons verwendet worden war; diese Tiere dienten als Kontrolltiere. Die Hormonpräparate bzw. das Sesamöl wurden abwechselnd am rechten und linken Oberschenkel subcutan injiziert.

Die Ratten wurden am 2., 4., 7., 10., 15., 20. bzw. 25. Tag nach Beginn der Hormoninjektionen getötet. Vor der Tötung wurden bei allen Tieren noch einmal die gleichen Größen bestimmt, die vor Versuchsbeginn gemessen worden waren. Sofort nach der Tötung der Tiere wurden folgende Organe gewogen: Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Schilddrüse, Uterus und Ovarien bzw. Testes. Teile dieser Organe wurden in Formol bzw. in Zenker-Formol nach MAXIMOW fixiert, in Paraffin eingebettet und anschließend histologisch untersucht (Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Eisen). Von allen Tieren wurde ferner ein Knochenmarkszylinder aus dem Femurmarkraum in Zenker-Formol nach MAXIMOW fixiert, in Paraffin eingebettet und an 4 μ -dicken Schnitten histologisch untersucht (Färbungen: Azur II-Eosin, Giemsa, Eisen).

Aus den Meßwerten der Einzelratten wurden folgende statistischen Größen für die einzelnen Versuchsgruppen berechnet: Mittelwert, Streuung, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwertes. Weiterhin wurde geprüft, ob zwischen den Mittelwerten der hormonbehandelten Versuchsgruppen und der Kontrollgruppen signifikante Unterschiede bestanden.

II. Ergebnisse:

a. Versuche mit Testosteronpropionat.

Die Erythrozytenzahl im peripheren Blut nahm nach anfänglichen Schwankungen vom siebenten Tage an deutlich zu (Tabelle 1). Der Mittelwert der Zunahme betrug für die gesamte Versuchszeit bei den Tieren mit 2,5 mg Testosteron/die $18,0 \pm 1,93\%$, bei den Tieren mit 5 mg/die $28,5 \pm 2,53\%$ (Tabelle 1). Der Quotient aus diesen Mittelwerten beträgt 1,58. Bei den am 25. Versuchstag getöteten Tieren hatte die Erythrozytenzahl um $21,3 \pm 3,06\%$ (2,5 mg Testosid) bzw. um $42,2 \pm 2,94\%$ (5 mg Testosid) zugenommen (Tabelle 1). Der Quotient hieraus beträgt 1,98, nähert sich

also dem idealen Wert 2,0 sehr stark. Beide Mittelwerte sind sowohl gegeneinander als auch gegen die Mittelwerte der Erythrozytenzahlen bei den Kontrolltieren signifikant verschieden ($p = 0,01 - 0,001$ bzw. $< 0,001$).

Bei 2 männlichen Ratten, die 25mal täglich 5 mg Testosid erhalten hatten, wurden die Price-Jones-Kurven der Erythrozyten bestimmt. Die zu diesen Messungen verwendeten Blutausstriche stammten aus der Zeit vor dem Injektionsbeginn sowie vom 12. und vom 25. Tag der Injektionsserie. Für jede Kurve wurden die Durchmesser von 500 bis 800 Erythrozyten gemessen. Dabei ließ sich eine deutliche Zunahme des Anteiles der kleinen Erythrozyten an der Erythrozytengesamtzahl feststellen (Abb. 1).

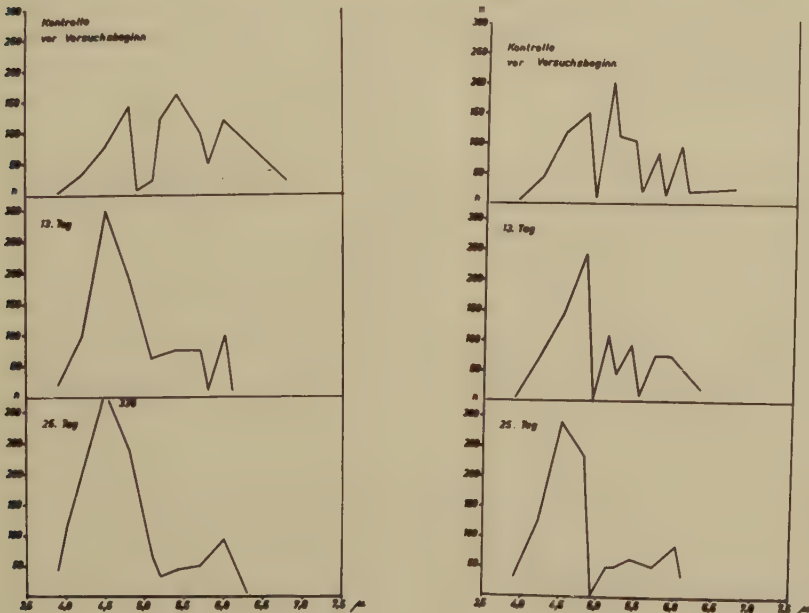


Abb. 1) Price-Jones-Kurven der Erythrozyten von zwei männlichen Ratten, die 25 x 5,0 mg Testosteronpropionat pro die erhalten hatten.

Die absolute Retikulozytenzahl zeigte im Gegensatz zur Erythrozytenzahl keine anfänglichen Schwankungen. Sie stieg bereits am zweiten Tag nach Beginn der Injektionen deutlich an und erreichte am 25. Tag der Versuchsreihe bei einzelnen Tieren mitunter sehr hohe Werte (Tabelle 2). Der Mittelwert aus allen Messungen der Retikulozytenzunahme zwischen dem 2. und 25. Versuchstag beträgt $126 \pm 14,0\%$ (2,5 mg Testosid) bzw. $252 \pm 29,6\%$ (5 mg Testosid). Hieraus errechnet sich ein Quotient von 1,99. Die am 25. Tag getöteten Tiere zeigten im Mittel eine Steigerung der absoluten Retikulozytenzahl um $193,2 \pm 37,2\%$ (2,5 mg Testosid) bzw. $398,1 \pm 59,2\%$ (5,0 mg Testosid; Tabelle 2). Der Quotient beträgt 2,01. Beide Quotienten, derjenige für die Retikulozytenwerte der gesamten Versuchszeit ebenso wie der Wert für die Retikulozytenzahl der am 25. Tag getöteten Tiere, entsprechen praktisch dem Idealwert 2,0. Beide Mittelwerte sind sowohl untereinander als auch vom Mittelwert der Kontrollgruppe signifikant verschieden ($p = 0,01 - 0,001$ bzw. $< 0,001$).

Der Haemoglobingehalt des Blutes stieg unter der Testosidbehandlung nicht so deutlich an wie die Erythrozyten- und die Retikulozytenzahl. Der mittlere Anstieg betrug $7,9 \pm 3,14\%$ (2,5 mg Testosid) bzw. $13,0 \pm 2,42\%$ (5 mg Testosid; Tabelle 3). Hieraus errechnet sich ein Quotient von 1,64. Die Mittelwerte waren untereinander nicht signifikant verschieden ($p = 0,2 - 0,3$); jedoch bestand ein signifikanter Unterschied gegen den Mittelwert der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Der Haematokritwert verhielt sich in den ersten 10 Tagen der Versuchsreihe so schwankend, daß man einen Hormoneffekt nicht mit Sicherheit ablesen konnte. Erst nach dem 12. bzw. 15. Tag stiegen die Mittelwerte langsam an. Der Mittelwert am 25. Tag lag bei $19,4 \pm 6,51\%$ (2,5 mg Testosid) und bei $14,2 \pm 3,8\%$ (5 mg Testosid; Tabelle 4). Der Quotient hieraus beträgt 0,732.

Die Meßwerte der Versuchsgruppen sind weder untereinander noch gegen den Mittelwert der Kontrollgruppe signifikant verschieden.

Das Knochenmark zeigte erst gegen Ende der Hormonbehandlung eine deutliche Reaktion im Sinne einer Zunahme der Erythropoiese. Die Granulozytopoiese und die Megakaryozyten waren morphologisch unauffällig.

Das Körpergewicht der Testosid-behandelten Tiere stieg nicht so stark an wie dasjenige der Kontrolltiere. Die Gewichtszunahme zwischen dem 15. und 25. Tag betrug bei den mit männlichem Keimdrüsenhormon behandelten Ratten im Mittel $24,6 \pm 2,4\%$ (2,5 mg Testosid) bzw. $27,8 \pm 3,2\%$ (5 mg Testosid), bei den männlichen Kontrolltieren demgegenüber $35,9 \pm 4,85\%$ (Tabelle 5). Ein signifikanter Unterschied beider Mittelwerte war nicht vorhanden ($p = 0,2 - 0,1$).

Die Organgewichte zeigten außer einer deutlichen Verminderung des Hodengewichtes gegen Ende der Versuchszeit keine Besonderheiten.

b. Versuche mit Östradiolbutyrylacetat.

Die Erythrozytenzahl im peripheren Blut nahm bei den mit Follikosid behandelten Weibchen ab. Die mittlere Senkung der Erythrozytenzahl, berechnet aus sämtlichen Werten zwischen dem 2. und 25. Versuchstag, betrug bei den mit 20 RE Follikosid behandelten Tieren $21,8 \pm 1,67\%$, bei den mit 50 RE Follikosid behandelten Tieren $21,7 \pm 1,3\%$ (Tabelle 7). Der Quotient dieser beiden Werte lautet 0,995. Die Erythrozytenzahl war bei den am 25. Versuchstag getöteten Tieren im Mittel um $23,0 \pm 3,46\%$ (20 RE Follikosid) bzw. um $30,0 \pm 2,10$ (50 RE Follikosid) erniedrigt (Tabelle 7). Der Quotient dieser Mittelwerte beträgt 1,304. Die Mittelwerte sind untereinander und gegenüber dem Mittelwert der Kontrolltiere signifikant verschieden ($p = 0,05 - 0,02$ bzw. $< 0,001$).

Bei 2 Weibchen, denen 25mal täglich 50 RE Follikosid injiziert worden waren, bestimmten wir in der oben angegebenen Weise die Price-Jones-Kurven der Erythrozyten. Dabei zeigte sich eine Zunahme des Anteiles der großen Erythrozyten an der Erythrozytengesamtzahl (Abb. 2).

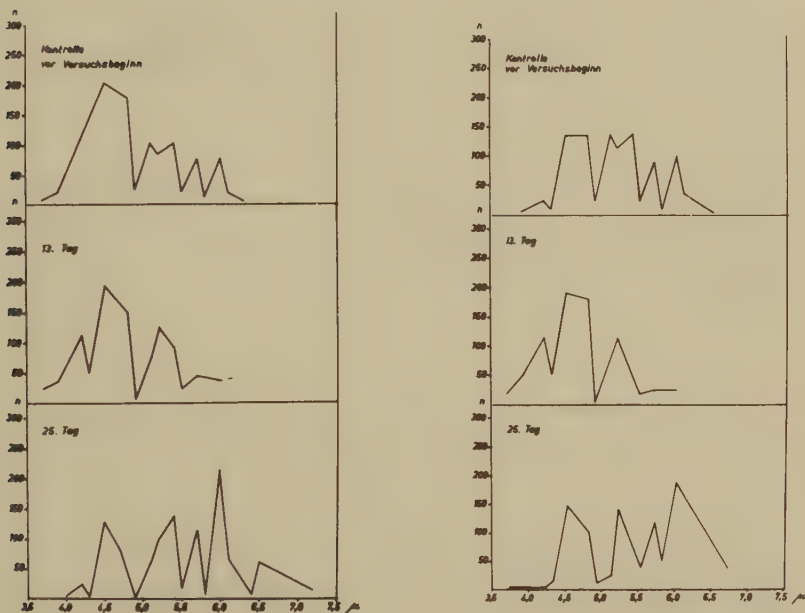


Abb. 2) Price-Jones-Kurven der Erythrozyten von zwei weiblichen Ratten, die 25 x 50 RE Östradiolbutyrylacetat pro die erhalten hatten.

Die absolute Retikulozytenzahl zeigte schon vom 2. Tage der Versuchsreihe an eine deutliche Abnahme. Der Mittelwert der Abnahme belief sich im gesamten Versuchszeitraum auf $40,0 \pm 4,23$ (20 RE Follikosid) bzw. auf $52,9 \pm 4,7\%$ (50 RE Follikosid; Tabelle 8). Der Quotient aus diesen Mittelwerten lautet 1,322. Beide Mittelwerte sind untereinander und gegenüber dem Mittelwert der Kontrollgruppe signifikant verschieden ($p < 0,001$). Bei den am 25. Tag getöteten Tieren betrug die mittlere Abnahme der Retikulozytenzahl $45,6 \pm 10,48\%$ (20 RE Follikosid) bzw. $59,6 \pm 7,0\%$ (50 RE Follikosid; Tabelle 8). Die Mittelwertdifferenzen waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,3 - 0,2$).

Der Haemoglobingehalt des Blutes sank im Laufe des Versuchszeitraumes bei den mit 20 RE Follikosid behandelten Ratten um $9,3 \pm 2,01\%$, bei den mit 50 RE Follikosid behandelten Ratten um $6,8 \pm 1,60\%$ ab (Tabelle 9). Beide Mittelwerte sind untereinander und gegen den Mittelwert der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden.

Der Haematokritwert stieg nach anfänglichen Schwankungen bei allen mit Follikosid behandelten Tieren an. Am 25. Versuchstag betrug die mittlere Zunahme $28,5 \pm 3,68\%$ (20 RE Follikosid) bzw. $32,1 \pm 8,6\%$ (50 RE Follikosid; Tabelle 10). Der Quotient der Mittelwerte beträgt 1,1, infolgedessen ist p sehr hoch ($0,8 - 0,7$). Die Mittelwerte der hormonbehandelten Tiere sind gegenüber dem Mittelwert der Kontrollgruppe signifikant verschieden ($p = 0,01 - 0,001$ bzw. $< 0,001$).

Die Leukozytenzahl im peripheren Blut sank bei den mit Follikosid behandelten Weibchen bereits am 2. Tage (50 RE Follikosid) bzw. am 4. Tage (20 RE Follikosid) deutlich ab. Die mittlere Abnahme während der gesamten Versuchszeit betrug $9,6 \pm 4,47\%$ (20 RE Follikosid) bzw. $25,0 \pm 3,11\%$ (50 RE Follikosid; Tabelle 12). Hieraus errechnet sich ein Quotient von 2,60. Die Mittelwerte

sind statistisch signifikant verschieden ($p = 0,01 - 0,001$). Allerdings sanken die Leukozytenzahlen der Kontrolltiere im gleichen Zeitraum um $17,1 \pm 5,68\%$ ab (Tabelle 12), sodaß ein signifikanter Einfluß des Follikosids auf die Leukozytenzahl nicht feststellbar war ($p = 0,4 - 0,3$ bzw. $0,3 - 0,2$). Im Differentialblutbild nahm die Zahl der neutrophilen Segmentkernigen bei mehreren Tieren zu. Die absolute Zahl dieser Zellen blieb allerdings unverändert, da gleichzeitig die Gesamtzahl der Leukozyten im peripheren Blut absank. Die absolute Zahl der Lymphozyten war vermindert.

Die histologische Untersuchung der Knochenmarksschnittpräparate ergab eine Verminderung der kernhaltigen roten Zellen, während die Leukopoiese im wesentlichen unbeeinflusst blieb. Die Megakaryozyten zeigten teilweise regressive Veränderungen (Kernpyknosen).

Das Körpergewicht der Ratten nahm im Mittel um $4,1 \pm 2,9\%$ (20 RE Follikosid) bzw. um $9,9 \pm 3,87\%$ (50 RE Follikosid) zu (Tabelle 11). Bei den weiblichen Kontrolltieren stieg das Körpergewicht stärker an, und zwar betrug die mittlere Zunahme hier $15,5 \pm 2,0\%$. Der Mittelwert der mit 20 RE Follikosid behandelten Tiere ist vom Mittelwert der Kontrollgruppe signifikant verschieden ($p = 0,01 - 0,001$).

Die Organgewichte zeigten außer einer deutlichen Gewichtszunahme des Uterus keine Besonderheiten.

c. Kontrollversuche mit Sesamöl.

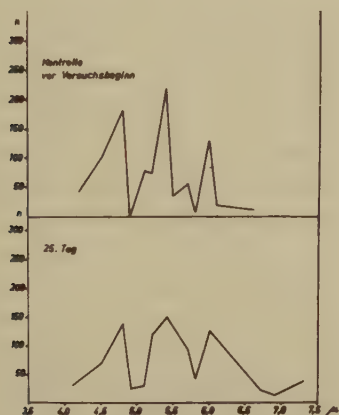
Bei den Männchen wurden folgende Mittelwerte aus den Einzelbestimmungen während der gesamten Versuchszeit errechnet:

Erythrozytenzahl/cmm: $+3,2 \pm 2,6\%$; absolute Retikulozytenzahl/cmm: $+ 19,7 \pm 1,82\%$; Haemoglobingehalt: $- 5,5 \pm 0,74\%$; Haemato-

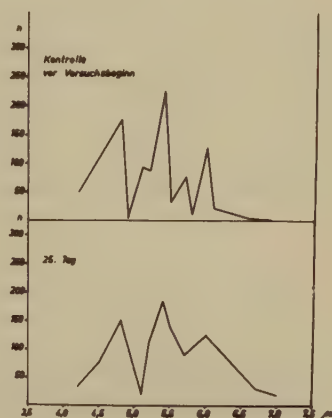
krit: $+ 1,6 \pm 7,85\%$; Leukozytenzahl/cmm: $+ 6,2 \pm 6,6\%$; Körpergewicht (berechnet für den 15., 20. und 25. Tag): $+ 35,9 \pm 4,85\%$.

Die entsprechenden Mittelwerte bei den weiblichen Kontrollratten lauteten: Erythrozytenzahl/cmm: $- 6,0 \pm 3,05\%$; absolute Retikulozytenzahl/cmm: $+ 14,3 \pm 1,38\%$; Haemoglobingehalt: $- 5,2 \pm 4,84\%$; Haematokrit: $- 3,5 \pm 4,73\%$; Leukozytenzahl/cmm: $- 17,1 \pm 5,68\%$; Körpergewicht (berechnet für den 15., 20. und 25. Tag): $+ 15,5 \pm 2,0\%$.

Bei je einem männlichen und weiblichen Kontrolltier wurden Price-Jones-Kurven der Erythrozyten angefertigt. Dabei waren keine Formveränderungen der Erythrozyten zu beobachten (Abb. 3).



a



b

Abb. 3) Price-Jones-Kurven der Erythrozyten einer männlichen (a) und einer weiblichen (b) Ratte, die 25 Injektionen von Sesamöl erhalten hatten.

Im Knochenmark der Kontrollratten waren die Erythro-, Leuko- und Thrombopoiese unauffällig.

III. Diskussion.

Erste Hinweise auf eine Beeinflussung der Erythropoiese durch die Sexualhormone waren darin zu erblicken, daß die Erythrozytenzahl und der Haemoglobingehalt des peripheren Blutes beim Menschen (HEILMEYER u. BEGEMANN 1951) sowie bei zahlreichen Tierspecies (Literaturübersicht bei SCARBOROUGH 1930/31 sowie bei GORDON u. CHARIPPER 1946/47) eine Geschlechtsdifferenz aufweisen. Beim männlichen Geschlecht liegen die Werte höher als beim weiblichen Geschlecht. Diese Geschlechtsdifferenz tritt erst nach dem 14. Lebensjahr auf (RUD 1922), eine Tatsache, die ebenfalls durch Beobachtungen aus dem Tierreich bestätigt wird (JUHN u. DOMM 1930). Weiterhin sprach auch die Fähigkeit männlicher Blutspender, ihre herabgesetzten Erythrozyten- und Haemoglobinwerte schneller zu regenerieren als weibliche Blutspender (GIFFIN u. HAINES 1923; MARTIN u. MYERS 1934; FOWLER u. BARER 1942) für eine Abhängigkeit der Erythropoiese von der Wirkung der Keimdrüsenhormone.

Die Wirkung der Androgene und Östrogene auf die Blutbildung wurde durch tierexperimentelle Untersuchungen zweifelsfrei und endgültig gesichert. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß Testosteronpropionat die Erythropoiese stimuliert, während Östradiolbutyrylacetat den gleichen Vorgang hemmt. Testosteronpropionat steigert die Erythrozytenzahl, die absolute Retikulozytenzahl und den Haemoglobingehalt des peripheren Blutes nach unseren Untersuchungsbefunden statistisch hochsignifikant; auch der Haematokrit wird erhöht, jedoch ist diese Zunahme nicht statistisch signifikant. Östradiolbutyrylacetat senkt die Erythrozytenzahl und die absolute Retikulozytenzahl im peripheren Blute ebenfalls in statistisch signifikanter Weise. Auch der Haemoglobingehalt und die Leukozytenzahlen

werden, allerdings nicht statistisch signifikant, erniedrigt. Im Knochenmark bewirkt Östradiolbutyrylacetat eine Hemmung der Erythropoiese und eine Schädigung der Megakaryozyten, während nach längerdauernder hochdosierter Testosteronpropionatbehandlung die Erythropoiese eine deutliche Zunahme aufweist.

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen somit in allen wesentlichen Punkten die von früheren Autoren beschriebene fördernde Wirkung des Testosterons bzw. hemmende Wirkung des Follikelhormons auf die Erythropoiese.

Im Gegensatz zu dem von VAN DYKE u. Mitarb. (1954) erhobenen Befund ergab sich in unseren Untersuchungen für das Testosteron eine klare Dosis-Wirkung-Relation, d.h., eine lineare Beziehung zwischen der verabfolgten Hormondosis und dem Grad der Erythropoiesesteigerung. Bei täglicher Injektion von 5 mg Testosteronpropionat stiegen die Erythrozytenzahl und die absolute Retikulozytenzahl bis zum 25. Versuchstag doppelt so stark an wie bei den Tieren, die nur 2,5 mg Testosteronpropionat täglich erhalten hatten. Die Mittelwertquotienten betragen 1,98 bzw. 2,01. Auch beim Follikelhormon ließ sich eine Dosis-Wirkung-Relation feststellen, jedoch war diese nicht linear ausgeprägt. Sowohl bei der Erythrozytenzahl als auch bei der absoluten Retikulozytenzahl hatte der Mittelwertquotient nicht den aus der unterschiedlichen Hormondosis errechneten idealen Wert von 2,5 sondern betrug nur 1,304 (Erythrozyten) bzw. 1,304 (Retikulozyten).

Die lineare Beziehung zwischen Hormondosis und Reaktion der Erythropoiese nach Gabe von Testosteronpropionat spricht dafür, daß das Testosteron direkt auf die Proliferation der Erythroblasten im Knochenmark einwirkt. Ein indirekter Effekt des Testosterons auf die Erythropoiese wird auch dadurch unwahrscheinlich gemacht, daß das Testosteron nicht zu einem gegenüber den Kontrolltieren vermehrten Anbau von Körpersubstanz führt. Die Erythropoiesesteigerung durch das Testosteron kann also nicht

darauf beruhen, daß ein vermehrter Anbau von Körpersubstanz stattfindet, der seinerseits einen erhöhten Bedarf an Erythrozyten nach sich zieht.

Auch das Follikelhormon scheint in erster Linie direkt am Knochenmark anzugreifen, da bei ihm ebenfalls eine Dosis-Wirkung-Relation nachweisbar ist. Eine vermehrte Haemolyse wird durch das Östradiol nicht hervorgerufen, da bei den mit Östradiol behandelten Tieren sowohl der Haemosideringehalt der Organe des RES nicht vermehrt als auch die Erythropoiese im Knochenmark nicht gesteigert sondern im Gegenteil vermindert ist. In unseren Untersuchungen ließ sich weiterhin zeigen, daß unter der Wirkung der Keimdrüsenhormone Formveränderungen der Erythrozyten auftreten. Testosteronpropionat führt zu einer Mikrozytose, d.h. zum gehäuften Auftreten kleiner Erythrozyten, während Östradiolbutyrylacetat umgekehrt eine Makrozytose, d.h. ein gehäuftes Auftreten großer Erythrozyten im peripheren Blut, erzeugt. Auch der Blutfarbstoffgehalt der Erythrozyten verändert sich unter der Einwirkung der Keimdrüsenhormone. Da Testosteron zu einer stärkeren Zunahme der Erythrozytenzahl als des Haemoglobingehaltes führt, sinkt der mittlere Farbstoffgehalt des einzelnen Erythrozyten ab. Demgegenüber erzeugt das Follikelhormon eine Zunahme des mittleren Blutfarbstoffgehaltes der Erythrozyten, da die Erythrozytenzahl stärker als der Haemoglobingehalt absinkt. Die Mikrozytose und der verminderte Haemoglobingehalt der Erythrozyten unter der Einwirkung des Testosterons sind vielleicht die Folge eines relativen Eisenmangels, der durch die überstürzte Bildung großer Mengen von Erythrozyten ausgelöst wird. Andererseits drückt sich in der Makrozytose der mit Östradiol behandelten Tiere das frustrane Bestreben des Organismus aus, die Minderung der Erythrozytenzahl durch die Bildung größerer Mengen von Haemoglobin wenigstens teilweise auszugleichen.

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, daß die in unseren Versuchen gegebenen Hormondosen absichtlich sehr hoch gewählt wurden. Auf diese Weise sollte ein unmittelbarer Vergleich mit den Resultaten anderer Autoren ermöglicht werden, die Hormondosen von gleicher oder ähnlicher Höhe verwendet hatten, deren Versuche jedoch an einem kleineren Tiermaterial ausgeführt worden waren (Testosteron: STEINGLASS, GORDON u.CHARIPPER 1941; BOWMAN u.STAFFORD 1954; VAN DYKE u.Mitarb. 1954; u.a.A.; Östradiol: ARNOLD, HAMPERL, HOLTZ, JUNKMANN u.MARX 1937; BALO u.PURJESZ 1937; STEINGLASS, GORDON u.CHARIPPER 1941; VAN DYKE u.Mitarb. 1954; u.a.A.). Die von uns verabreichten Dosen liegen nur 5- bis 10-fach über den Hormonmengen, die zur Behandlung refraktärer Anämien beim Menschen angewandt werden (KENNEDY u.NATHANSON 1953; KENNEDY 1957; DIAMOND u.SHAHIDI 1959; SHAHIDI u.DIAMOND 1959; GARDNER u.PRINGLE 1961). Somit stellen unsere Versuchsergebnisse auch eine experimentelle Stütze der bisherigen Erfahrungen am Menschen und eine Grundlage für die weitere Verwendung des männlichen Keimdrüsenhormons in der Anämiebehandlung dar.

IV. T a b e l l e n a n h a n g

- a.) Veränderungen des peripheren Blutbildes und des Körpergewichtes bei männlichen Ratten nach Testosidbehandlung.

Tag		2. Tag				4. Tag				7. Tag				10. Tag			
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Sesam	1 2 3	6,26	100	6,54	+4,4	6,55	100	5,80	-14,6	6,14	100	6,06	- 1,4	5,81	100	5,64	- 3,0
2,5 mg Testosid	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	6,50 6,86	100 100	6,05 6,40	-7,0 -6,8	6,07 5,28	100 100	5,52 6,94	- 9,1 +31,4	5,95 6,18 6,26 5,56 6,40 5,22 6,10 5,81 5,68 6,24	100 100	6,77 7,31 6,88 7,12 6,84 6,78 6,90 6,68 7,44 7,08	+13,7 +18,2 + 9,9 +28,0 + 6,8 +29,8 +13,1 +14,9 +30,9 +13,4	6,15 6,03	100 100	7,32 7,03	+19,0 +16,5
5,0 mg Testosid	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	5,76 5,56	100 100	5,73 5,79	-0,6 +4,1	5,25 6,23	100 100	4,78 7,19	- 9,0 +15,4	6,12 6,50 5,92 5,58 7,14 6,58 5,82 5,94 6,18 5,84	100 100	7,27 7,62 7,34 7,62 7,90 6,56 7,40 7,40 7,52 7,54	+18,7 +17,2 +23,9 +36,5 +10,6 - 0,4 +27,1 +24,5 +21,6 +29,1	6,09 6,12	100 100	9,11 7,06	+49,5 +15,3

Tabelle 1: Erythrozyten / mm³

12. Tag				15. Tag				20. Tag				25. Tag			
Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
5,74 6,34 6,41	100	5,82 6,13 6,11	+1,3 -3,4 -4,7	5,74 100	5,53	- 3,7		6,34 100	5,96	- 6,0		6,41 100	6,34	- 1,1	
5,80 5,89 6,22 6,11 7,73 6,63	100	7,22 7,38 6,98 7,63 7,65 7,02	+24,4 +25,2 +12,2 +24,8 = 1,1 + 5,8	5,80 5,89 6,26 5,56 6,40 5,22 6,10 5,81 5,68 6,24	100	6,57 7,27 7,06 7,16 6,74 6,92 7,14 6,76 7,20 7,22	+13,2 +23,4 +12,7 +28,7 + 5,3 +32,5 +17,0 +16,3 +26,7 +15,7	6,22 6,11	100	7,38 7,76	+18,6 +27,0	7,73 6,63 6,26 5,56 6,40 5,22 6,10 5,81 5,68 6,24	100	7,50 8,23 7,62 8,40 6,70 7,92 7,62 7,47 7,40 6,74	- 3,0 +24,1 +21,7 +51,0 + 4,6 +51,7 +24,9 +28,5 +30,2 + 8,0 +21,3 ± 3,06
5,83 5,66 5,66 5,68 6,07 6,33	100	7,53 8,14 7,48 8,00 8,54 7,75	+ 29,1 + 36,1 + 32,1 + 40,8 + 40,6 + 22,4	5,83 5,66 5,92 5,58 7,14 6,58 5,82 5,94 6,18 5,84	100	6,88 7,57 7,47 7,50 7,84 7,06 7,28 7,56 7,38 7,64	+18,0 +26,5 +26,1 +34,4 + 9,8 + 7,2 +25,0 +27,2 +19,4 +40,8	5,66 5,68	100	9,34 8,16	+65,0 +43,6	6,07 6,33 5,92 5,58 7,14 6,58 5,82 5,94 6,18 5,84	100	9,31 9,36 7,94 8,44 8,60 9,34 8,60 8,66 8,38 9,06	+53,3 +47,8 +39,1 +51,2 +20,4 +41,9 +47,7 +45,7 +35,5 +55,1 +42,2 ± 2,94

Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				10.Tag			
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Sesam	1 2 3	231,6	100	274,6	+18,5	209,6	100	190,4	- 9,2	221,0	100	193,5	-12,3	302,1	100	180,4	-40,3
2,5 mg Testosid	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	286,0 226,3	100 100	375,0 256,0	+31,1 +11,3	242,8 211,2	100 100	408,4 277,6	+68,2 +31,4	238,0 166,8 162,7 200,1 192,0 156,6 170,8 185,9 215,8 187,2	100 100	379,1 131,5 426,2 441,4 355,6 379,6 469,2 547,7 416,6 396,4	+59,2 -21,2 +162,0 +120,5 +85,2 +142,4 +174,7 +194,6 +93,0 +111,7	178,3 174,8	100 100	366,0 421,8	+105,2 +141,2
5,0 mg Testosid	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	178,5 161,2	100 100	320,8 104,2	+79,7 -35,4	262,5 199,3	100 100	564,0 460,1	+114,8 +130,8	140,7 195,0 118,4 145,0 314,1 157,9 81,4 142,5 197,7 233,6	100 100	465,2 411,4 704,6 701,0 505,6 590,4 606,8 680,8 646,7 633,2	+230,5 +111,0 +495,1 +383,4 +60,9 +273,9 +644,7 +377,7 +227,1 +171,1	237,5 183,6	100 100	546,6 409,4	+130,1 +123,0

Tabelle 2: Retikulozyten-absolut /mm³

12.Tag				15.Tag				20.Tag				25.Tag				
Leer	%	abs.	±%	Leer	%	abs.	±%	Leer	%	abs.	±%	Leer	%	abs.	±%	
52,5	100	279,3	+10,6	252,5	100	431,3	+ 70,7	228,2	100	643,6	+182,0	243,5	100	228,2	- 6,3	
28,2		208,4	- 8,7													
42,5		183,3	-24,7													
55,2	100	332,1	+30,1	255,2	100	459,9	+80,2	248,8	100	797,0	+220,3	224,1	100	1095,0	+388,4	
65,0		413,2	+55,9	265,0		392,5	+48,1	164,9		100	651,8	+295,1		265,2	1339,1	+427,5
8,8		418,8	+68,3	162,7		338,8	+108,2							162,7	350,5	+115,3
64,9		228,9	+38,7	200,1		372,3	+ 86,0							200,1	470,4	+135,0
24,1		428,4	+91,1	192,0		337,0	+ 75,5							192,0	375,2	+ 95,4
65,2		645,8	+143,5	156,6		512,0	+226,9							156,6	443,5	+183,2
				170,8		371,2	+117,3							170,8	457,2	+167,6
				185,9		500,2	+169,0							185,9	567,7	+205,3
				215,8		460,8	+135,0							215,8	444,0	+105,7
				187,2		462,0	+146,8							187,2	390,2	+108,8

Tag		2. Tag				4. Tag				7. Tag				10. Tag			
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Sesam	1	13,75	100	13,0	- 5,5	13,0	100	12,0	- 7,7	14,0	100	13,0	- 7,2	13,25	100	12,5	- 6,7
	2																
	3																
2,5 mg Testosid	1	14,0	100	12,5	-10,8	12,75	100	11,0	-13,8	13,25	100	12,0	- 9,5	13,5	100	13,0	- 3,8
	2	14,75	100	12,5	-15,3	12,75	100	12,5	- 2,0	14,5	100	12,5	-13,8	13,5	100	14,5	+ 7,4
	3																
	4																
	5																
	6																
	7																
	8																
	9																
	10																
5,0 mg Testosid	1	13,0	100	12,0	- 7,7	13,25	100	13,5	+ 0,5	14,0	100	14,0	+ 0	12,75	100	16,0	+15,0
	2	13,25	100	14,0	+ 5,6	14,25	100	14,0	- 1,8	15,5	100	14,5	- 6,5	14,0	100	15,5	+10,7
	3																
	4																
	5																
	6																
	7																
	8																
	9																
	10																

Tabelle 3 : Hämoglobingehalt

12.Tag				15.Tag				20.Tag				25.Tag			
Leer	%	abs.	±%	Leer	%	abs.	±%	Leer	%	abs.	±%	Leer	%	abs.	±%
13,25	100	12,0	-10,5	13,25	100	12,0	-10,5	14,25	100	13,5	-5,3	14,0	100	14,0	± 0
14,25		14,5	+ 1,7												
14,0		13,5	- 3,6												
13,0	100	14,5	+11,5	13,0	100	13,0	± 0	16,5	100	14,0	-15,2	13,75	100	12,5	- 9,1
13,5		14,5	+ 7,4	13,5		15,5	+14,8	14,75		16,5	+11,8	13,75		14,0	+ 1,8
16,5		16,0	- 3,1									13,5		16,0	+18,5
14,75		16,0	+ 8,4									14,0		14,5	+ 3,5
13,75		16,0	+16,3									13,5		16,0	+18,0
13,75		12,0	-12,8									13,0		14,5	+11,5
												14,5		15,5	+ 6,8

Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				10.Tag			
Tier Nr.		Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	±
Gesam	1	36,5	100	26,2	-28,8	37,0	100	28,0	-24,4	32,0	100	29,0	- 9,4	31,0	100	38,0	+
2,5 mg Testosid	1	35,0	100	32,0	- 8,6	37,0	100	39,0	+ 5,4	36,0	100	31,0	-13,9	28,5	100	35,0	+
	2	32,0	100	28,0	-12,5	30,0	100	31,0	+ 3,3	36,5	100	36,0	- 1,4	34,0	100	41,0	+
	3																
	4																
	5																
	6																
	7																
	8																
	9																
	10																
5,0 mg Testosid	1	34,0	100	28,0	-17,7	34,5	100	30,0	-13,1	41,0	100	34,0	-17,1	34,0	100	35,0	+
	2	34,0	100	27,0	-21,6	35,5	100	40,0	+12,6	26,5	100	36,0	+35,8	32,0	100	32,0	±
	3																
	4																
	5																
	6																
	7																
	8																
	9																
	10																

Tabelle 4: Hämatokritwert

	12.Tag				15.Tag				20. Tag				25.Tag			
Leer%	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	±%	Leer	%	abs.	±%
13,2 ² ,5 14,2 14,0					29,5	100	25,5	-13,6	34,0	100	43,0	+26,4	34,5	100	41,0	+11
13,0 ² ,8 13,5 ⁰ ,5 16,5 14,7 13,7 13,7	39,0 36,0 34,0 39,0 45,0 31,5	100	35,0 49,0 39,0 38,0 40,0	-10,3 +56,1 ± 2,9 - 0 -15,6 +26,9	39,0 36,0	100	26,0 34,0	-33,4 - 5,6	34,0 39,0	100	43,0 56,0	+26,4 +43,5	45,0 31,5 36,0 34,0 39,0 34,5 38,0 33,0 34,0 35,0	100	54,0 55,0 39,0 40,0 40,0 39,0 41,0 42,0 40,0 37,0	+20 +74 + 8 +17 + 2 +13 + 7 +27 +17 + 5 +19 ± 6
13,0 ² ,9 13,5 14,2 14,2 13,7 13,2	28,5 34,5 36,5 33,0 36,0 40,0	100	38,0 26,0 37,0 34,0 38,0 41,0	+33,3 + 4,3 + 1,3 + 3,0 + 5,5 + 1,0	28,5 34,5	100	39,0 41,0	+36,8 +18,8	36,5 33,0	100	49,0 60,0	+34,2 +81,8	36,0 40,0 33,5 39,0 39,0 38,0 38,5 39,0 39,0 41,0	100	46,0 54,0 42,0 40,0 40,0 45,0 42,0 41,0 38,0 45,0	+27 +35 +25 +12 + 2 +18 + 9 + 5 - 2 + 9 +14 ± 3

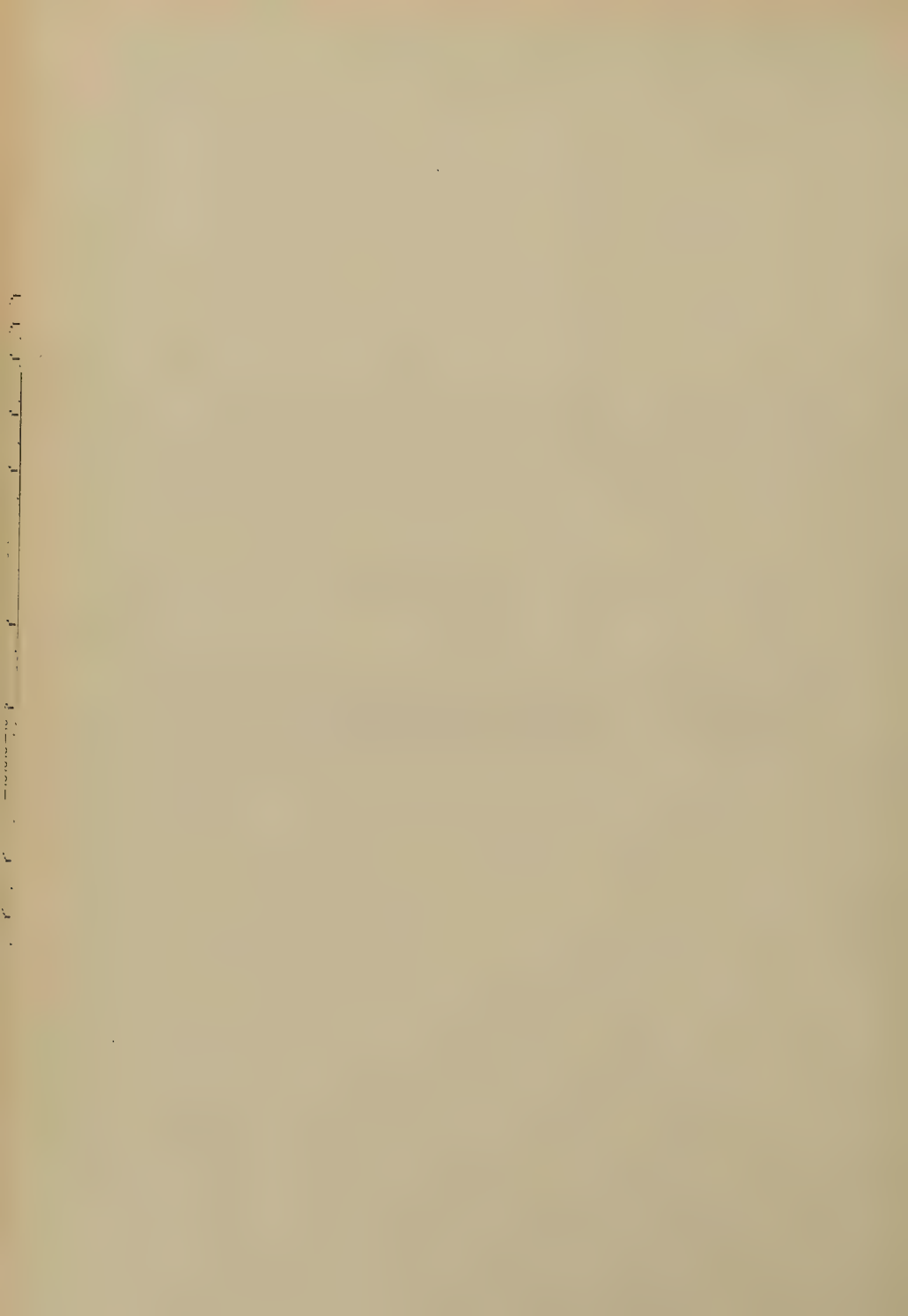
Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	±	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer
Gesam	1	220	100	250	+13,6	230	100	230	± 0	205	100	240	+17,0	240
2,5 mg Testosid	1	215	100	235	+ 9,3	195	100	220	+12,8	210	100	240	+14,2	170
	2	235	100	245	+ 4,2	205	100	225	+ 9,7	210	100	245	+16,6	220
	3													
	4													
	5													
	6													
	7													
	8													
	9													
	10													
5,0 mg Testosid	1	205	100	235	+14,6	140	100	175	+25,0	200	100	240	+20,0	230
	2	190	100	210	+10,5	210	100	240	+14,2	225	100	280	+24,4	200
	3													
	4													
	5													
	6													
	7													
	8													
	9													
	10													

Tabelle 5: Körpergewichte

10.Tag			15.Tag				20.Tag				25.Tag			
%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
100	295	+22,9	190	100	275	+44,7	250	100	320	+28,0	200	100	270	+ 35,0
100	205	+20,5	190	100	230	+21,0	200	100	270	+35,5	220	100	280	+ 27,2
100	260	+18,1	200	100	255	+27,5	215	100	250	+11,6	220		270	+ 27,2
											185		250	+ 35,1
											200		260	+ 30,0
											220		270	+ 22,7
											225		265	+ 17,3
											195		240	+ 23,5
											170		245	+ 44,5
											215		240	+ 11,9
											185		230	+ 24,3
							24,6 ± 2,4							
100	270	+17,3	195	100	255	+30,7	195	100	230	+ 17,0	240	100	310	+ 29,0
100	245	+22,0	190	100	250	+31,5	185	100	230	+ 24,3	185		230	+ 24,3
											205		245	+ 19,0
											160		240	+ 50,0
											180		215	+ 19,6
											160		230	+ 48,6
											210		250	+ 19,0
											190		245	+ 28,9
											190		235	+ 22,9
											195		245	+ 25,6
							27,8 ± 3,2							

Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				10.Tag			
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Sesam	1	16,5	100	17,4	+ 5,4	17,1	100	15,6	- 8,8	19,6	100	30,8	+57,1	15,7	100	19,0	+21,0
	2																
	3																
2,5 mg Testosteron	1	27,1	100	24,4	-10,0	19,0	100	17,6	- 7,4	26,9	100	31,0	+15,2	23,4	100	28,8	+23,0
	2	12,9	100	15,6	+20,9	20,5	100	17,6	-14,2	21,2	100	21,2	± 0	18,3	100	19,4	+ 6,0
	3																
	4																
	5																
5,0 mg Testosteron	1	21,9	100	18,4	-16,0	20,4	100	17,4	-14,8	18,4	100	19,6	+ 6,5	19,0	100	17,0	-11,0
	2	23,8	100	15,6	-21,0	21,7	100	15,4	-29,1	18,2	100	22,2	+21,9	19,4	100	17,2	-11,4
	3																
	4																
	5																
	6																

Tabelle 6: Leukozyten/mm³



Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				10.Tag			
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Sesam	1	7,74	100	7,21	- 4,9	5,41	100	5,41	± 0	6,55	100	6,53	- 0,4	6,50	100	6,36	- 2,2
	2									5,88		5,84	- 0,7				
	3									6,20		6,14	- 0,7				
	4									5,88		5,56	- 5,5				
20 RE Follkosid	1	6,33	100	5,22	-17,6	6,40	100	4,97	-22,4	7,21	100	5,60	-22,4	6,70	100	5,45	-18,7
	2	6,70	100	5,51	-17,8	6,40	100	5,39	-15,8	6,80		5,47	-19,6	6,43	100	5,10	-20,7
	3									6,80		5,90	-13,3				
	4									6,32		5,06	-20,0				
	5									6,66		5,40	-19,0				
	6									5,70		5,56	- 3,5				
	7									5,72		5,14	-10,2				
50 RE Follkosid	1	7,10	100	4,42	-37,8	6,50	100	5,03	-22,7	6,27	100	5,07	-19,2	5,71	100	4,59	-19,7
	2	6,75	100	4,63	-31,5	6,57	100	5,26	-20,0	5,81		5,01	-13,8	6,61	100	5,50	-16,8
	3									5,60		5,06	- 9,7				
	4									6,56		5,70	-13,2				
	5									6,18		5,18	-16,2				
	6									5,82		5,34	- 8,3				
	7									6,28		5,34	-15,0				

Tabelle 7: Erythrozyten/mm³

12.Tag				15.Tag				20.Tag				25.Tag			
Leer	%	abs.	+ %	Leer	%	abs.	+ %	Leer	%	abs.	+ %	Leer	%	abs.	+ %
6,32	100	6,26	- 0,05	6,32	100	2,65	-58,1	7,68	100	6,77	-11,9	6,60	100	6,15	- 6,9
7,68		6,68	-13,1	5,88		5,94	+ 1,0				5,88	6,14		+ 4,4	
6,60		6,09	- 7,8	6,20		5,77	- 7,0				6,20	6,38		+ 2,9	
				5,88		5,62	- 4,5					5,88		5,96	+ 1,3
6,34	100	5,10	-19,6	6,34	100	3,66	-42,3	6,50	100	5,14	-21,0	6,90	100	5,40	-20,8
6,85		4,96	-27,6	6,85		2,75	-59,9	6,34		4,53	-28,7	7,02		4,82	-30,5
6,50		5,57	-14,4	6,80		5,08	-25,3				6,80	4,96		-27,1	
6,34		5,89	- 7,3	6,32		4,96	-21,6				6,32	4,50		-28,5	
6,90		5,42	-21,5	6,66		5,10	-23,5				6,66	4,66		-31,1	
7,02		5,39	-23,3	5,70		4,98	-13,6					5,70		4,66	-13,9
				5,72		4,64	-18,9					5,72		5,18	- 9,5
												-23,0			
												± 3,46			
6,90	100	5,15	-25,4	6,90	100	4,65	-32,4	6,22	100	5,17	-16,9	6,13	100	4,47	-27,1
5,85		5,19	-11,3	5,85		4,49	-23,3	6,67		5,30	-20,6	6,37		4,06	-36,3
6,22		5,57	-10,5	5,60		4,88	-12,9				6,60	4,46		-21,4	
6,67		5,53	-17,1	6,56		4,86	-26,0				6,56	4,64		-29,5	
6,13		5,08	-17,2	6,18		4,60	-29,3				6,18	4,06		-34,4	
6,37		5,32	-16,5	5,82		4,68	-19,6					5,82		4,30	-26,2
				6,28		4,28	-31,9					6,28		4,06	-35,4
												-30,0			
												± 2,10			

Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				10.Tag			
Tiere	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Sesam	1	162,5	100	184,7	+13,6	167,7	100	259,6	+40,6	229,2	100	169,7	-26,0	273,0	100	178,0	-34,8
	2									223,4		210,2	-5,9				
	3									136,4		171,9	+26,0				
	4									246,9		211,2	-14,5				
20 RE Pollikosid	1	202,5	100	187,7	-7,3	128,0	100	129,2	+0,1	216,3	100	56,0	-74,2	201,0	100	109,0	-45,8
	2	254,6	100	187,3	-26,5	224,0	100	150,9	-32,7	217,6		54,7	-74,9	302,2	100	183,6	-39,3
	3									272,0		177,0	-35,0				
	4									265,4		141,6	-46,7				
	5									239,7		86,4	-64,0				
	6									103,6		88,9	-14,2				
	7									160,1		123,3	-33,0				
50 RE Pollikosid	1	184,6	100	238,6	+29,2	279,5	100	80,4	-84,3	288,4	100	60,8	-79,0	228,4	100	64,2	-71,9
	2	189,0	100	166,6	-11,9	177,3	100	105,2	-41,7	238,2		130,2	-45,4	198,3	100	66,0	-66,8
	3									179,2		101,2	-43,6				
	4									236,1		91,2	-61,4				
	5									284,2		93,2	-67,2				
	6									139,6		74,7	-46,5				
	7									238,6		74,7	-68,7				

Tabelle 8: Retikulozyten-absolut/mm³

12.Tag				15.Tag				20.Tag				25.Tag			
Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
176,9	100	200,3	+13,2	176,9	100	95,4	-46,1	215,0	100	487,4	+126,6	165,0	100	282,9	+71,4
215,0		227,1	+ 5,6	223,4		213,8	- 4,3					223,4		257,8	+15,4
165,0		158,3	- 4,1	136,4		184,6	+ 35,3					136,4		216,9	+59,0
				246,9		224,8	- 9,0					246,9		274,1	+11,0
234,5	100	71,4	-69,6	235,5	100	263,5	+12,3	175,5	100	82,2	-53,2	269,1	100	194,4	-27,8
212,3		128,9	-81,4	212,3		302,5	+42,4	228,6	100	172,1	-24,7	224,6		125,3	-44,3
275,5		100,2	-42,9	272,0		101,6	-62,7					272,0		69,4	-74,5
228,6		188,4	-17,6	265,4		119,0	-55,2					265,4		72,0	-72,9
269,1		75,8	-71,9	239,7		112,2	-53,2					239,7		102,5	-57,3
224,6		107,8	-52,1	103,6		99,6	- 3,9					103,6		109,1	+ 5,3
				160,1		74,2	-53,7					160,1		82,8	-48,3
303,6	100	72,1	-76,3	303,6	100	325,5	+ 7,2	205,2	100	72,3	-64,8	232,9	100	62,5	-73,2
228,1		83,0	-63,7	228,1		278,3	+22,0	233,4	100	63,6	-72,8	203,8		154,2	-24,4
205,2		66,8	-67,5	179,2		126,8	-29,2					179,2		89,2	-51,3
233,4		33,1	-85,8	236,1		97,2	-58,9					236,1		74,2	-68,6
232,9		31,4	-60,8	284,2		82,2	-71,1					284,2		56,8	-80,0
203,8		95,7	-53,1	139,6		93,6	-33,0					139,6		64,5	-53,8
				238,6		77,0	-67,8					238,6		81,2	-66,0

Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				10.Tag			
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Gesam	1	18,25	100	15,5	-15,1	12,75	100	12,5	- 2,0	14,5	100	13,5	- 6,9	12,25	100	12,5	+ 2,0
	2																
	3																
	4																
20 RE Follikosid	1	13,25	100	13,0	- 1,2	14,75	100	12,0	-18,7	13,25	100	12,5	- 5,7	12,75	100	12,0	- 5,9
	2	12,75	100	12,0	- 5,9	13,0	100	13,0	± 0	14,0	100	11,0	-21,5	13,5	100	11,5	-14,9
	3																
	4																
	5																
	6																
	7																
50 RE Follikosid	1	13,25	100	13,0	- 1,9	13,25	100	11,5	-13,3	13,5	100	12,0	-11,2	12,75	100	11,5	- 9,9
	2	13,75	100	11,5	-16,4	13,0	100	14,0	+ 7,6	13,75	100	11,5	-16,4	13,75	100	14,0	+ 1,8
	3																
	4																
	5																
	6																
	7																

Tabelle 9: Hämoglobingehalt

12.Tag				15.Tag				20.Tag				25.Tag			
Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	±%	Leer	%	abs.	± %
13,5 12,75 13,25	100	13,5 11,0 13,0	± 0 -14,1 - 1,9	13,5	100	8,0	-41,8	12,75	100	11,0	-14,1	13,25 13,5 12,5 12,5	100	14,0 14,0 13,5 13,5	+ 5,6 + 3,7 + 8,0 + 8,0
13,5 14,25 13,0 14,25 13,75 14,75	100	11,5 12,0 13,0 12,5 12,5 13,5	-14,9 -15,8 ± 0 -12,3 - 8,8 - 8,5	13,5 14,25	100	9,5 9,0	-29,7 -36,9	13,0 14,25	100	13,5 13,0	+ 3,8 - 8,8	13,75 14,75 15,5 14,5 13,5 12,0 13,0	100	12,5 13,0 14,0 14,0 14,0 12,0 13,5	- 8,8 -11,9 - 9,7 - 3,5 ± 3,7 ± 0 + 3,0
13,75 12,5 14,25 14,25 13,25 13,0	100	14,0 12,0 12,5 12,5 12,0 11,0	+ 1,8 - 4,0 -12,3 -12,3 - 9,5 -15,4	13,75 12,5	100	11,5 10,5	-16,4 -16,0	14,25 14,25	100	13,5 14,0	- 5,3 - 1,8	13,25 13,0 11,5 14,0 14,0 14,5 13,0	100	12,5 12,0 13,0 14,0 14,0 14,5 13,5	- 5,7 - 7,7 + 13,0 ± 0 ± 0 ± 0 + 3,8

Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				10.Tag			
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Sesam	1	40,5	100	37,0	- 8,7	25,0	100	27,0	+ 8,0	38,0	100	33,0	-13,2	36,0	100	26,0	-27,8
	2																
	3																
	4																
20 RE Follikulid	1	34,5	100	27,0	+ 7,2	26,5	100	28,0	+ 5,6	40,5	100	29,0	-29,4	38,0	100	38,0	± 0
	2	33,5	100	32,0	- 4,5	33,5	100	28,0	-16,5	35,5	100	27,0	-33,0	39,0	100	41,0	+ 5,1
	3																
	4																
	5																
	6																
50 RE Follikulid	1	39,0	100	23,0	-41,1	29,0	100	32,0	+10,3	30,5	100	27,0	-11,5	39,5	100	37,0	- 6,4
	2	38,5		38,0	- 1,3	32,0	100	26,0	-18,8	39,5	100	28,0	-29,2	33,0	100	38,0	+15,1
	3																
	4																
	5																
	6																
	7																

Tabelle 10: Hämatokritwert

Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer
Sesam	1 2 3 4	135	100	140	+ 3,7	170	100	180	+ 5,8	140	100	160	+14,2	170
20 HE Pollikosid	1 2 3 4 5 6 7	195 165	100 100	200 180	+ 2,5 + 9,0	195 175	100 100	210 190	+ 7,6 + 8,5	170 170	100 100	185 190	+ 8,8 +11,7	140 140
50 HE Pollikosid	1 2 3 4 5 6 7	170 165	100 100	190 180	+11,7 + 9,0	170 190	100 100	190 220	+11,7 +15,7	150 180	100 100	170 200	+13,3 +11,1	165 180

Tabelle 11: Körpergewichte

Leer	10.Tag			15.Tag				20.Tag				25.Tag			
	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
	100	215	+26,4	180	100	215	+19,4	170	100	205	+20,5	180		215	+19,4
												190		215	+13,1
												185		200	+7,5
												195	100	225	+15,3
33,5															
40,5	100	170	+21,4	185	100	205	+10,8	185	100	215	+16,2	185		225	+21,6
29,5	100	170	+21,4	165	100	200	+21,2	190	100	210	+10,5	180		180	± 0
34,0												200		185	-7,5
33,5												185		175	-4,9
												180	100	165	-8,4
												180		160	-11,2
												210		205	-2,4
								+ 4,1 ± 2,9							
39,0															
36,0	100	205	+24,2	180	100	205	+13,8	195	100	235	+12,5	160		220	+37,5
33,5	100	205	+13,8	175	100	195	+11,4	200	100	225	+12,5	170		230	+35,9
33,0												200		185	-7,5
29,5												165		160	-3,1
27,5												190	100	175	-7,9
												165		160	-3,1
												180		160	-11,2
								+ 9,9 ± 3,87							

Tag		2.Tag				4.Tag				7.Tag				10.Tag			
Tier	Nr.	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %	Leer	%	abs.	± %
Sesam	1	16,8	100	12,4	-24,2	24,1	100	13,0	-46,1	19,2	100	18,6	- 3,2	18,9	100	15,2	-19,6
	2																
	3																
20 RE Pollkositid	1	16,5	100	18,4	+ 8,9	20,7	100	13,2	-41,0	23,6	100	14,8	-38,0	24,6	100	21,8	-11,4
	2	32,0	100	29,0	- 9,4	21,0	100	13,6	-47,3	23,1	100	18,8	-19,0	15,6	100	14,2	- 9,0
	3																
	4																
	5																
	6																
50 RE Pollkositid	1	20,0	100	10,0	-50,0	28,0	100	23,0	-17,9	19,9	100	12,4	-37,7	20,9	100	17,2	-17,8
	2	26,2	100	16,2	-38,2	20,1	100	14,4	-28,4	20,2	100	21,6	+ 6,9	20,0	100	13,6	-32,0
	3																
	4																
	5																
	6																

Tabelle 12: Leukozyten/mm³

D. Zusammenfassung

1. Nach einer kurzen Übersicht unserer bisherigen Kenntnisse über die Wirkung der Keimdrüsenhormone auf die Blutbildung werden die Ergebnisse eigener experimenteller Untersuchungen zur gleichen Frage mitgeteilt.
2. Die Versuche wurden an 51 männlichen und 48 weiblichen erwachsenen Sprague-Dawley-Ratten ausgeführt. Das männliche Keimdrüsenhormon wurde in Form von Testosteronpropionat ("Testosid" Boehringer-Mannheim), das weibliche Keimdrüsenhormon in Form von Östradiolbutyrylacetat ("Follikosid" Boehringer-Mannheim) gegeben. Die Tiere wurden in 6 Gruppen eingeteilt. Die beiden ersten Gruppen (je 19 weibliche Ratten) erhielten täglich 20 bzw. 50 RE Follikosid, zwei weitere Gruppen (je 22 männliche Ratten) täglich 2,5 bzw. 5 mg Testosid und die beiden letzten Gruppen (7 männliche und 10 weibliche Tiere) täglich eine volumengleiche Menge Sesamöl subcutan injiziert. Die Versuchsdauer betrug 25 Tage.
3. Testosid steigerte die Erythrozytenzahl, die absolute Retikulozytenzahl und den Haemoglobingehalt des peripheren Blutes signifikant. Der Haematokrit wurde ebenfalls gesteigert, jedoch ließ sich hierbei eine statistische Signifikanz nicht nachweisen. Zugleich bewirkte Testosid im peripheren Blutbild eine Mikrozytose der Erythrozyten mit Linksverschiebung der Price-Jones-Kurve und eine Zunahme der Erythropoiese im Knochenmark. Die Leukozytenzahl im peripheren Blut war leicht erniedrigt; die Leukopoiese und die Thrombopoiese im Knochenmark zeigten keine Veränderungen. Das Körpergewicht nahm unter der Wirkung des Testosids weniger stark zu als bei den Kontrolltieren.

4. Follikosid führte zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Erythrozytenzahl und der absoluten Retikulozytenzahl. Der Haemoglobingehalt sank ebenfalls ab, jedoch ohne daß sich eine statistische Signifikanz nachweisen ließ. Der Haematokrit stieg signifikant an. Die Price-Jones-Kurve zeigte eine Rechtsverschiebung als Ausdruck einer Makrozytose. Die Erythropoiese im Knochenmark war gedrosselt, die Leukopoiese unbeeinflusst, die Megakaryozyten zeigten regressive Veränderungen. Die Zunahme des Körpergewichtes wurde durch Follikosid gehemmt.

5. Zwischen der verabreichten Dosis der Keimdrüsenhormone und der Reaktion der Erythropoiese bestand eine Dosis-Wirkungs-Relation. Diese war bei Testosid linear ausgeprägt, die doppelte Hormondosis bewirkte dort auch eine doppelte Zunahme der Erythrozytenzahl und der absoluten Retikulozytenzahl im peripheren Blut. Auch beim Follikosid erzeugte die höhere Hormondosis ebenfalls eine stärkere Reaktion der Erythropoiese, jedoch war hierbei die Dosis-Wirkungs-Relation nicht linear.

6. Unsere Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß sowohl das Testosteron als auch das Östradiol eine direkte Wirkung auf die Erythropoiese des Knochenmarkes ausüben. Das Testosteron führt zu einer Steigerung, das Östradiol zu einer Hemmung der Erythropoiese.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALBEAUX-FERNET, u. LEFEBVRE: Influence de l'hormone mâle synthétique en injections sur la formule sanguine de l'homme.
Sang 13: 926 - 928, 1939
2. ARNOLD, O.: Über die Wirkung des synthetischen Brunststoffes Diäthylstilböstrol auf das Knochenmark und Blut des Hundes.
Klin. Wschr. 1939: 891 - 892.
3. ARNOLD, O. u. H. HAMPERL: Untersuchungen zur Toxikologie des 4, 4- Dioxy- α , β - Diäthylstilbens.
Arch. exp. Path. Pharm. 194: 121 - 128, 1939
4. ARNOLD, O., H. HAMPERL, F. HOLTZ, K. JUNKMANN u. H. MARX: Über die Wirkung des Follikelhormons auf Knochenmark und Blut bei Hunden.
Arch. exp. Path. Pharm. 186: 1 - 24, 1937
5. ARNOLD, O., F. HOLTZ u. H. MARX: Über Beziehungen der Sexualhormone zum Kalkstoffwechsel und zum Knochenmark.
Naturwiss. 24: 314 - 317, 1936
6. BOKELMANN, O.: Beitrag zur Frage der Bedeutung des Blutbildes im mensuellen Zyklus des Weibes.
Arch. Gynäkol. 164: 597 - 606, 1936
7. BOWMAN, B. J. u. R. O. STAFFORD: Influence of Nortestosterone Cyclopentylpropionate on Erythropoiesis in Castrate Male Rat.
Proc. Exptl. Biol. Med. 87: 136 - 138, 1954
8. BRITTINGER, G.: Neue Ergebnisse der Erythropoieseforschung.
Dtsch. med. Wschr. 85: 1346 - 1348, 1960
9. CARNOT, M. P. u. C. DEFLANDRE: Sur l'activité hémopoïétique des différents organes au cours de la régénération du sang.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 143: 432 - 435, 1906
10. CASTRODALE, D., O. BIERBAUM, E. B. HELWIG u. C. M. MACBRIDE: Comparative studies of the effect of oestradiol and stilbestrol upon the blood, liver and bone marrow.
Endocrinology 29: 363 - 372, 1941
11. COOPER, B. O. u. F. S. BIGELOW: Thrombocytopenia associated with the administration of diethylstilbestrol in man.
Ann. Int. Med. 52: 907 - 909, 1960

12. CRAFTS, R.C.: The effect of endocrines on the formed elements of blood. II. The effect of estrogens in the dog and monkey.
Endocrinology 29: 606 - 618, 1941.
13. DIAMOND, K. u. T. SHAHIDI: Testosterone-induced remission in aplastic anaemia.
VI. Europ. Congr. Hämatol. London 1959.
Abstracts No. 41.
14. DUKES, P.P. u. E. GOLDWASSER: Suppression of erythropoiesis by certain estrogens and thiocyanate.
ed. Proc. 19: 67, 1960.
15. DURAND, D. u. G. SCIAINI: Recherche sperimentali sui rapporti tra rene ed eritropoiesi.
Pathologica 52: 499 - 506, 1960.
16. DYKE, D.C. VAN, A.N. CONTOPOULOS, B.S. WILLIAMS, M.E. SIMPSON, J.H. LAWRENCE u. H.M. EVANS: Hormonal factors influencing erythropoiesis.
Acta haem. 11: 203 - 222, 1954.
17. FOWLER, W.M. u. A.P. BARER: Rate of hemoglobin regeneration in blood donors.
J. am. Med. Ass. 118: 421 - 427, 1942.
18. GARDNER, F.H. u. J.C. PRINGLE: Androgens and erythropoiesis. II. Treatment myeloid metaplasia.
N. Engl. J. Med. 264: 103 - 111, 1961.
19. GIFFIN, H.Z. u. S.F. HAINES: A review of a group of professional donors.
J. am. Med. Ass. 81: 532 - 535, 1923.
20. GORDON, A.S.: Hemopoietine.
Physiol. Review 39: 1 - 40, 1959.
21. GORDON, A.S. u. H.A. CHARIPPER: The endocrine system and hemopoiesis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 48: 615 - 637, 1946/47.
22. HAMPERL, H.: Verhdlg. d. Vereinigung der Pathologen Wiens, 23.2.1937
Zit. nach BALO, J. u. B. PURJESZ: Über die Wirkung des Follikelhormons.
Klin. Wschr. 1937: 1150 - 1152.
23. HEILMEYER, L. u. H. BEGEMANN: Blut und Blutkrankheiten.
Hdb. Inn. Med. 4. Aufl. Bd. II, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951, S. 525.
24. HODGSON, G., M. PERRETA, D. YUDILEVICH u. I. ESKUCHE: Assay of "hemopoietine" in starved animals; properties of urinary hemopoietine.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 99: 137 - 142, 1958.

25. JUHN,M. u. L.V.DOMM: The relation of gonadal condition to erythrocyte number in fowls.
Am. J. Physiol. 94: 656 - 661, 1930.
26. KELLER,H.M.: La signification des hématopoïétines des anémies observées au cours de néphropathies.
Ier Congr. Inter. Néphrol. Evian 1960.
27. KENNEDY,B.J. u. I.T.NATHANSON: Effects of intensive sex steroid hormone therapy in advanced breast cancer.
J.am.Med.Ass. 152: 1135 - 1141, 1953.
28. MARTIN,J.W. u.J.T.MYERS: Effects of blood transfusions on donors.
J. Lab. Clin. Med. 20: 593 - 597, 1935.
29. MIRAND,E.A., T.C.PRENTICE u. W.R.SLAUNWHITE: Current studies on the role of erythropoietin in erythropoiesis.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 77: 677 - 702, 1959.
30. NAETS,J.-P.: The role of the kidney in erythropoiesis.
J.Clin.Invest. 39: 102 - 110, 1960.
31. PIHA,R.S. u.I.HYRSKE: The role of the kidney in erythropoiesis. The effect of normal and anaemic kidney extracts.
Ann.acad.scient.fenn., Ser.A, V.Medica, 76. 1961.
32. RAMBACH,W.A., J.A.D.COOPER u.H.L.ALT: Partial purification and characterization of erythropoietin.
Fed.Proc. 17: 128, 1958.
33. REMMELE,W.: Die humorale Steuerung der Erythropoiese.
Habilitationsschrift. Heidelberg, 1961.
34. RUD,E.J.: Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux et leurs variations dans les diverses conditions physiologiques.
Acta.med.scand. 57: 142 - 187, 1923.
35. SCARBOROUGH,R.A.: The blood picture of normal laboratory animals (a compilation of published data).
Yale J.Biol.Med. 3: 63 - 80, 1930.
36. SCHRÖDER,R.: Lehrbuch der Gynäkologie für Studierende und Ärzte.
F.C.W. Vogel, Leipzig 1922.
37. SHAHIDI,N.T. u. L.K.DIAMOND: Testosterone-induced remission in aplastic anemia.
J.Dis.Child. 98: 293 - 302, 1959.

38. STEINGLASS, P., A.S.GORDON u.H.A.CHARIPPER: Effect of castration and sex hormones on blood of the rat.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 48: 169 - 177, 1941.
39. TABER, E., D.E.DAVIS u.L.V.DOMM: Effect of sex hormones on the erythrocyte number in the blood of domestic fowl.
Am.J.Physiol. 138: 479 - 487, 1942.
40. TYSLOWITZ, R. u. C.G.HARTMAN: Influence of large doses of estrogens on the blood picture of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*).
Endocrinology 29: 349 - 351, 1941.

Die Untersuchungen wurden selbständig in den Laboratorien der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main (komm. Direktor: Prof.Dr.A.Schwenzer) ausgeführt.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Priv.Doz.Dr. W.Remmele (Pathologisches Institut der Universität Heidelberg, Direktor: Prof.Dr.E.Randerath). Zugleich danke ich Herrn Dr.Remmele für seine wertvolle Beratung bei der Ausführung der Untersuchungen, für Literaturhinweise und für die kritische Durchsicht der Arbeit. Herrn Dr.H.Fries (Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main) gilt mein Dank für seine Unterstützung bei der technischen Vorbereitung der Versuche.

Herrn Prof.Dr.A.Schwenzer, komm. Direktor der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main, danke ich ergebenst für sein freundliches Interesse an der Ausführung der Arbeit und für die bereitwillige Überlassung eines Arbeitsplatzes in den Laboratorien der Universitäts-Frauenklinik.

Der Firma C.F.Boehringer & Söhne GMBH, Mannheim, danke ich für die freundliche Überlassung der Hormonpräparate.

L e b e n s l a u f

Am 24.1.1936 wurde ich als Sohn des Dr.phil.Erwin Erdmann und seiner Ehefrau, geb. Scharf, in Niedernhausen im Taunus geboren. Von 1942 - 1946 besuchte ich die Volksschulen in Straßburg, Krawinkel/Thüringen und Langenwolmsdorf in Sachsen, von 1946 - 1953 die Wöhler-Schule und Goethe-Schule in Frankfurt/Main. Danach trat ich in die Ziehen-Schule in Frankfurt/Main ein, an der ich am 2. März 1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1956 begann ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/M. mit dem Studium der Medizin. Am 23.Oktober 1958 bestand ich in Frankfurt das Physikum. Im Wintersemester 1958/59 studierte ich in Frankfurt, im Sommersemester 1959 an der Georg-August-Universität in Göttingen. Seit dem Wintersemester 1959/60 bin ich wieder an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main immatrikuliert. Ich beabsichtige, im Wintersemester 1961/62 das Medizinische Staatsexamen abzulegen.

Wolfgang-Bernd Erdmann.

